

Abstract of French publication 2,782,919

Cosmetic composition, characterized in that it comprises an association of (a) at least one retinoid selected from the group consisting of retinol, esters thereof and retinaldehydes, with (b) at least one plant hormone selected from the group consisting of phyto-sterols, ethoxylated derivatives thereof, pentacyclic triterpenes, isoflavones, isoflavone glucosides, coumestanes and saponisides, and (c) at least one cosmetically acceptable excipient. This composition particularly reduces in a visible way the effects associated with the agening of the skin and the exoskeleton.

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 782 919

(21) N° d'enregistrement national : 98 11080

(51) int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/48, A 61 K 9/107

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 04.09.98.

(71) Demandeur(s) : ROC Société anonyme — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : CASTELLI DOMINIQUE et RIES  
GERD.

(43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 10.03.00 Bulletin 00/10.

(73) Titulaire(s) :

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du  
présent fascicule

(74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

(54) COMPOSITION CONTRE LE VIEILLISSEMENT ET SON UTILISATION.

(57) Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle  
contient une association d'au moins un rétinoïde, choisi par  
mi le rétinol, les esters de ce dernier et les dérivés de ces,  
avec au moins une phytohormone choisie dans le groupe  
constitué par les coumarines, les saponines éthoxyisés de  
ces dernières, les inosaponines pentacycliques, les isoflavones,  
les isoflavones glucosides, les coumestanes et les sapono-  
sides, et au moins un excipient cosmétiquement acceptable.

Cette composition permet en particulier de réduire de  
manière visible les effets liés au vieillissement de la peau et/  
ou des phanères.

FR 2 782 919 - A1



La présente invention se rapporte à une composition destinée à lutter contre les effets du vieillissement cutané et/ou des phanères, à l'utilisation d'une telle composition ainsi qu'à une méthode de traitement cosmétique des modifications liées au vieillissement de la peau et/ou des phanères.

La peau comprend trois compartiments, l'épiderme, dont la couche externe est le stratum corneum, le derme, et plus en profondeur l'hypoderme. Il existe des échanges entre ces différents compartiments dermiques et épidermiques, qui sont destinés à assurer le renouvellement cellulaire, la cohésion et l'hydratation des couches externes.

Le derme résulte de l'activité biosynthétique des fibroblastes, qui élaborent les constituants de la matrice extracellulaire. Celle-ci est formée de quatre grandes familles de macromolécules : les collagènes, l'élastine, les glycoprotéines de structure et les protéoglycane.

On sait que le vieillissement est un phénomène physiologique qui fait suite à une période de croissance. Il se traduit notamment par un amincissement de la peau et une perte de l'élasticité, menant à l'apparition de rides plus ou moins profondes ; il y a également un dessèchement superficiel et on peut également constater une pigmentation anarchique.

Plus particulièrement, on sait que le processus du vieillissement implique une augmentation de la teneur d'une classe spécifique d'enzymes, à savoir les métalloprotéinases de matrice, notamment les collagénases MMP-1 et les stromélysin MMP-3, ainsi qu'une diminution de la teneur des composés inhibiteurs tissulaires de l'activité des métalloprotéinases ou ci-après "inhibiteurs TIMP" (d'après l'expression anglaise correspondante "Tissue Inhibitor of Metalloproteinase"). Ces phénomènes liés au vieillissement se traduisent par une destruction progressive de la matrice extracellulaire

et donc en particulier par l'apparition des signes visibles du vieillissement cutané.

On peut lire à ce sujet, concernant en particulier les inhibiteurs TIMP, l'article de C. Mauch et al, "Role of the Extracellular Matrix in the Degradation of Connective Tissue", Arch Dermatol. Res. (1994) 287 : 107-114.

De nombreux actifs ont été proposés pour prévenir ou retarder les effets du vieillissement. Il a notamment été montré que les rétinoïdes ont un effet favorable pour améliorer l'apparence et l'état de la peau et lutter contre les signes du vieillissement.

On a maintenant trouvé de manière tout a fait surprenante et inattendue que l'utilisation d'une association de certains rétinoïdes avec une classe spécifique de phytohormones permet de potentialiser l'activité du rétinoïde utilisé, voire de fournir un effet de synergie, en vue de réduire de manière visible les effets liés au vieillissement de la peau et/ou des phanères.

Plus particulièrement, l'utilisation d'une telle association permet de potentialiser l'activité du rétinoïde, voire de fournir un effet de synergie, en vue d'augmenter la teneur en inhibiteurs TIMP-1 et ainsi 20 de contrer la destruction de la matrice extracellulaire liée au vieillissement comme expliqué ci-dessus.

Ce résultat est d'autant plus surprenant que l'utilisation d'une telle association n'entraîne pas un effet significatif d'augmentation de la teneur en métalloprotéinases, auquel l'homme du métier pouvait 25 pourtant s'attendre, dans le cadre d'un phénomène de rétrorégulation en réponse à l'augmentation de la teneur en inhibiteurs TIMP.

Ce résultat est par ailleurs surprenant dans la mesure où l'utilisation d'une telle association n'entraîne pas de baisse significative de la croissance (ou prolifération) cellulaire. En effet, l'homme du métier 30 pouvait également s'attendre à ce qu'une baisse de l'activité des métalloprotéinases, induite par l'augmentation de la teneur en

inhibiteurs TIMP, entraîne une baisse des mouvements cellulaires, provoquant ainsi une inhibition par contact de la division cellulaire et par conséquent une baisse indésirable du renouvellement cellulaire.

En d'autres termes, l'association rétinoïde-phytohormone selon l'invention permet avantageusement de contrer le processus de vieillissement lié à l'activité des métalloprotéinases sans pour autant favoriser, de manière indésirable, tout autre processus de vieillissement lié à une baisse du renouvellement cellulaire.

La présente invention se rapporte ainsi à une composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient une association d'au moins un rétinoïde, choisi parmi le rétinol, les esters de ce dernier et les rétinaldéhydes, avec au moins une phytohormone choisie dans le groupe constitué par les phytostérols et les dérivés éthoxylés de ces derniers, les triterpènes pentacycliques, les isoflavones, les isoflavones glucosides, les coumestanes et les saponosides, et au moins un excipient cosmétiquement acceptable.

Pour ce qui concerne le rétinoïde pouvant être utilisé dans la composition selon l'invention, le rétinol et ses esters sont plus particulièrement préférés.

Le terme "rétinoïl" doit s'entendre comme incluant les isomères hydrogénés et non hydrogénés, tels que le 9-cis-rétinol et le didéhydrorétinol.

Les esters du rétinol pouvant être utilisés comme rétinoïde dans la composition selon l'invention sont en particulier les esters obtenus avec l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide palmitique ou encore l'acide stéarique.

Par ailleurs, l'expression "les rétinaldéhydes" doit s'entendre comme incluant les quatre formes stéréoisomères trans, 13-cis, 11-cis et 9-cis.

Pour ce qui concerne la phytohormone pouvant être utilisée dans la composition selon l'invention, les phytostérols et leurs dérivés éthoxylés sont plus particulièrement préférés.

Parmi ceux-ci, on peut citer en particulier le  $\beta$ -sitostérol, l' $\alpha$ -sitostérol, le  $\gamma$ -sitostérol, le  $\beta$ -sitostanol, le stigmastérol, le stigmastanol, le campestérol ou encore le campestanol. Par exemple, le  $\beta$ -sitostérol peut être utilisé sous la forme du produit dénommé "Ultra" (comprenant principalement du  $\beta$ -sitostérol) tel que commercialisé par la société Kaukas. Dans le cas d'une utilisation d'un mélange de phytostérols, on peut citer par exemple le produit dénommé "Primal" (comprenant principalement du  $\beta$ -sitostérol, de l' $\alpha$ -sitostérol et du campestérol) tel que commercialisé par la société Kaukas.

Par "dérivés éthoxylés" des phytostérols, on entend selon l'invention des phytostérols, notamment ceux mentionnés ci-dessus, dont le groupe hydroxy a été remplacé par un groupe de formule



dans laquelle  $n$  représente un nombre entier 1 et 100 et de préférence entre 5 et 50. On peut par exemple citer les produits dénommés "E5", "E10", "E15", "E25" et "E50" commercialisés par la société Kaukas, qui sont des  $\beta$ -sitostérol éthoxylés, les chiffres 5, 10, 15, 25 et 50 indiquant la valeur de  $n$  dans le groupe de formule (I).

Parmi les triterpènes pentacycliques pouvant être utilisés dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier les oléananes (avec la  $\beta$ -amyrine), les friedelanes (avec la friedeline), les taraxastanes (avec le taraxastérol) ou encore les ursanes (avec l' $\alpha$ -amyrine).

Parmi les isoflavones pouvant être utilisées dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier la daidzéine ou encore la génistéine.

Parmi les isoflavones glucosides pouvant être utilisés dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier la daidzine ou encore la génistine.

5 Parmi les coumestanes pouvant être utilisés dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier le coumestérol.

Enfin, parmi les saponosides pouvant être utilisés dans la composition selon l'invention, on peut citer en particulier la glycyrrhizine de la réglisse (glycyrrhiza glabra), les saponosides d'hydrocotyle (centella asiatica), les saponosides de tepescohuite (mimosa tenuiflora), les saponosides de souci (calendula officinalis) ou les saponosides de primevères (primula veris).

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, le rétinoïde est le rétinol et la phytohormone est le  $\beta$ -sitostérol ou un dérivé éthoxylé de ce dernier.

15 De préférence, la composition selon l'invention présente une concentration en rétinoïde comprise entre 0,0001 et 3 % en poids, et une concentration en phytohormone comprise entre 0,0001 et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention comprend également au moins 20 un excipient cosmétiquement acceptable, adapté à une administration par voie topique externe. Des excipients adaptés à la formulation sont connus de l'homme du métier et comprennent notamment des épaississants, des émulsionnants, des conservateurs, des colorants, des parfums, etc.

25 La composition selon l'invention peut être préparée selon des conditions opératoires qui font partie des connaissances générales de l'homme du métier.

La composition selon l'invention peut ainsi se présenter par exemple sous la forme d'une solution, d'un gel, d'une lotion, d'une 30 crème, d'une émulsion huile-dans-eau, d'une émulsion eau-dans-huile

ou peut être associée à tout vecteur cosmétiquement acceptable tels que des liposomes.

Enfin, la composition selon l'invention peut bien entendu contenir en outre des ingrédients cosmétiques tels que des agents hydratants, 5 des agents adoucissants, ou encore des filtres chimiques ou organiques.

La composition selon l'invention, du fait de l'activité de l'association rétinoïde/phytohormone, en particulier de l'association du rétinol avec le  $\beta$ -sitostérol, sur les teneurs en inhibiteurs TIMP et en métalloprotéinases, a un effet avantageux sur les signes majeurs du 10 vieillissement, en termes d'efficacité, par rapport à une composition ne contenant que le rétinoïde de cette association.

On a ainsi constaté que l'association rétinoïde/phytohormone permet au moins de potentialiser l'activité du rétinoïde et même, dans certains cas, d'obtenir une synergie.

Les premiers effets peuvent être observés après quelques 15 semaines d'utilisation de la composition et ils s'exercent en profondeur. Ces effets comprennent la réduction du nombre et/ou de la profondeur des rides, le lissage de la surface cutanée et de ses irrégularités, le raffermissement de la peau et une meilleure hydratation. La 20 composition selon l'invention permet en outre d'unifier le teint et/ou de prévenir ou de diminuer l'apparition des taches de vieillesse, des vergetures et de la cellulite. La composition selon l'invention est particulièrement adaptée pour lutter contre les rides et le relâchement des tissus. Elle protège également la peau contre les agressions de 25 l'environnement, notamment les UV, et la pollution. Elle donne un aspect uni et prépare la peau à recevoir d'autres produits cosmétiques et de maquillage.

La composition selon l'invention peut être utilisée au choix le matin et/ou le soir sur le visage ou les mains ou encore toute autre 30 partie du corps. Sur l'épiderme des mains, elle est particulièrement appropriée pour diminuer l'hyperpigmentation et lutter contre

l'apparition des taches de vieillesse, ainsi que pour augmenter la fermeté des tissus dans cette région, qui ont tendance à devenir flasques avec l'âge.

La composition selon l'invention est particulièrement appropriée pour le traitement des zones du contour des yeux et des lèvres, qui sont très fragiles et ont une susceptibilité élevée à l'apparition de rides et de relâchement. Elle est particulièrement bien tolérée dans cette zone sensible où son activité anti-âge, due à l'activité de l'association rétinoïde/phytohormone, de préférence synergique, s'exercera après quelques semaines d'application. Cette composition permet de réduire visiblement le nombre de rides et les poches sous les yeux ; elle raffermit la peau particulièrement sensible du contour de l'œil, de la bouche et du cou.

Enfin, la composition selon l'invention peut également s'appliquer sur les phanères, notamment sur la chevelure et les ongles. Elle permet en particulier de renforcer les ongles, en évitant qu'ils deviennent cassants, et améliorer leur aspect notamment en luttant contre l'apparition de stries et/ou de taches.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une association d'au moins un rétinoïde, choisi parmi le rétinol, les esters de ce dernier et les rétinaldéhydes, avec au moins une phytohormone choisie dans le groupe constitué par les phytostérols et les dérivés éthoxylés de ces derniers, les triterpènes pentacycliques, les isoflavones, les isoflavones glucosides, les coumestanes et les saponosides, pour la préparation d'une composition destinée à augmenter la teneur en composés inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases.

Plus particulièrement, cette utilisation est caractérisée en ce que la composition préparée est destinée à améliorer l'élasticité de la peau et/ou à la prévention ou au traitement des modifications de la peau et des phanères liées au vieillissement.

En particulier, l'utilisation est caractérisée en ce que le rétinoïde est choisi parmi le rétinol et ses esters.

Par ailleurs, l'utilisation est caractérisée en ce que la phytohormone est choisie parmi les phytostérols et les dérivés éthoxylés de ces derniers, et est de préférence choisie dans le groupe constitué par le  $\beta$ -sitostérol, l' $\alpha$ -sitostérol, le  $\gamma$ -sitostérol, le  $\beta$ -sitostanol, le stigmastérol, le stigmastanol, le campestérol, le campestanol, et les dérivés éthoxylés de ces derniers.

Plus particulièrement encore, l'utilisation est caractérisée en ce que le rétinoïde est le rétinol et la phytohormone est le  $\beta$ -sitostérol ou un dérivé éthoxylé de ce dernier.

En particulier, l'utilisation décrite ci-dessus permet de préparer une composition dermo-cosmétique destinée à améliorer les propriétés viscoélastiques de la peau et à prévenir ou diminuer la formation des 15 rides.

Enfin, la présente invention concerne également une méthode de traitement cosmétique des modifications liées au vieillissement de la peau et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau et/ou les phanères une composition telle que décrite ci-dessus.

La présente invention va maintenant être illustrée à l'aide 20 d'exemples qui ne doivent en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

**Exemple 1: étude de l'activité anti-âge de l'association de rétinol 25 avec du  $\beta$ -sitostérol in vitro sur des fibroblastes du derme humain.**

**1) Matériel et méthode.**

On a isolé des fibroblastes du derme humain à partir d'une 30 biopsie issue d'une chirurgie plastique sur une patiente âgée de 65 ans. Ils ont été utilisés au treizième passage et ensemencés à environ

80 000 cellules dans des plaques de culture de 24 puits avec 0,5 ml de milieu de culture additionné à 10% de sérum fœtal de veau et d'antibiotiques.

Après 48 heures d'ensemencement, les cellules ont été traitées par le produit à tester à différentes concentrations de ce dernier, dans un milieu de culture à 1% de sérum fœtal de veau. Chaque concentration a été testée trois fois.

Après deux jours d'incubation à 37°C (c'est à dire à "D2" dans ce qui suit) on a mesuré le nombre de cellules dans la moitié des cultures. 10 On a traité à nouveau, à D2, par le produit testé, les cellules de l'autre moitié des cultures pour effectuer une mesure du nombre de cellules après cinq jours d'incubation à 37 °C (c'est à dire à "D5" dans ce qui suit).

Les mesures du nombre de cellules, notamment pour l'étude de la 15 prolifération cellulaire, ont été réalisées avec un compteur de cellules "Coulter counter" tel que commercialisé par la société Coultonics.

Les mesures suivantes des TIMP-1, MMP-1 et MMP-3 ont été réalisées avec des kits ELISA, sur le surnageant du milieu de culture cellulaire, récupérées et stockées à -80° C avant mesure.

20 Pour chaque série de mesure, le témoin a été des cultures ou des surnageants de cultures non traitées.

## **2) Etude de l'évolution des TIMP-1.**

25 Lors du vieillissement in vivo, la teneur en TIMP-1 décroît comme déjà expliqué dans ce qui précède. L'activité d'une composition selon l'invention sur cette teneur en TIMP-1 a été mesurée à D2 et D5. Les résultats sont reportés dans le tableau 1 suivant (les résultats y sont exprimés en nanogrammes de TIMP-1 par cellule).

30 On peut ainsi constater que l'association rétinoïde-phytohormone d'une composition selon l'invention permet au moins de potentialiser de

manière significative l'activité du rétinoïde, sinon de fournir un effet de synergie, quant à l'augmentation de la teneur en inhibiteurs TIMP-1.

### 3) Etude de l'évolution des MMP-1 et MMP-3.

5 Lors du vieillissement in vivo, la teneur en métalloprotéinases MMP-1 (collagénase) et MMP-3 (stromélysin) augmente comme déjà expliqué dans ce qui précède, ce qui conduit à une destruction progressive de la matrice extracellulaire. L'activité d'une composition 10 selon l'invention sur cette teneur respectivement en MMP-1 et MMP-3 a été mesurée à D2 et D5. Les résultats sont reportés respectivement dans les tableaux 2 et 3 suivants (les résultats sont exprimés en nanogrammes de MMP-1 ou MMP-3 par cellule).

15 On peut ainsi constater que l'association rétinoïde-phytohormone d'une composition selon l'invention permet de diminuer la teneur en métalloprotéinases MMP-1 et MMP-3. En particulier, il convient de noter que l'augmentation de la teneur en inhibiteurs TIMP-1 ne provoque pas une quelconque augmentation significative, par un phénomène de rétrorégulation, de la teneur en métalloprotéinases.

20

### 4) Etude de la prolifération cellulaire.

L'activité d'une composition selon l'invention sur la prolifération 25 cellulaire a été mesurée à D2 et D5. Les résultats (exprimés en nombre de cellules) sont reportés dans le tableau 4 suivant.

On peut ainsi constater que l'association rétinoïde-phytohormone d'une composition selon l'invention ne provoque pas de manière significative une baisse indésirable du renouvellement cellulaire.

TABLEAU 1

Produits testés	TIMP-1 à D2 (ng/100 cellules)	Activité /témoin à D2 [%]	TIMP-1 à D5 (ng/100 cellules)	Activité /témoin à D5 [%]
Téholin	1,02 ± 0,06		2,09 ± 0,43	
Rétinol 10-6%	1,18 ± 0,05	16	3,58 ± 0,34	71
Rétinol 10-5%	1,31 ± 0,03	29	2,76 ± 0,15	32
β-sitostérol 10-4%	1,15 ± 0,03	13	1,87 ± 0,24	-11
β-sitostérol 10-3%	1,24 ± 0,06	22	2,08 ± 0,08	0
β-sitostérol 5x10-3%	1,26 ± 0,05	23	2,95 ± 0,17	41
Térol 10-6% + β-sitostérol 10-4%	1,52 ± 0,05	49	2,76 ± 0,11	32
rétinol 10-6% + β-sitostérol 10-3%	1,00 ± 0,04	-2	3,02 ± 0,33	45
rétinol 10-6% + β-sitostérol 5x10-3%	1,27 ± 0,05	24	4,09 ± 0,27	96
rétinol 10-5% + β-sitostérol 10-4%	1,40 ± 0,27	38	3,60 ± 0,33	72
rétinol 10-5% + β-sitostérol 10-3%	1,41 ± 0,05	38	2,56 ± 0,05	23
rétinol 10-5% + β-sitostérol 5x10-3%	1,52 ± 0,05	50	3,90 ± 0,31	87

TABLEAU 2

Produits testés	MMP-1 à D2 (ng/1000 cellules)	Activité /témoin à D2 (%)	MMP-1 à D5 (ng/1000 cellules)	Activité /témoin à D5 (%)
réteoin	7,53 ± 2,49		6,73 ± 0,86	
Rétilol 10-6%	9,01 ± 4,24	20	5,43 ± 2,99	-19
Rétilol 10-5%	7,73 ± 3,70	3	1,07 ± 0,95	-84
β-sitostérol 10-4%	4,92 ± 1,49	-35	3,46 ± 1,38	-49
β-sitostérol 10-3%	6,05 ± 1,31	-20	5,31 ± 1,82	-21
β-sitostérol 5x10-3%	5,43 ± 0,97	-28	8,14 ± 1,93	21
rétilol 10-6% + β-sitostérol 10-4%	5,91 ± 2,16	-21	3,25 ± 0,08	-52
rétilol 10-6% + β-sitostérol 10-3%	3,92 ± 0,13	-48	6,55 ± 4,21	2
rétilol 10-6% + β-sitostérol 5x10-3%	7,39 ± 1,05	-2	9,79 ± 3,32	45
rétilol 10-5% + β-sitostérol 10-4%	8,34 ± 1,59	11	3,14 ± 2,63	-53
rétilol 10-5% + β-sitostérol 10-3%	7,31 ± 2,36	-3	0,95 ± 0,14	-86
rétilol 10-5% + β-sitostérol 5x10-3%	6,61 ± 2,30	-12	4,68 ± 1,18	-30

TABLEAU 3

Produits testés	MMP-3 à D2 (mg/1000 cellules)	Activité /témoin à D2 (%)	MMP-3 à D5 (mg/1000 cellules)	Activité /témoin à D5 (%)
Témoin	8,08 ± 0,61		6,36 ± 2,72	
Rétinol 10-6%	7,31 ± 0,63	-10	2,59 ± 0,69	-59
Rétinol 10-5%	6,71 ± 0,31	-17	1,38 ± 0,41	-78
β-sitostérol 10-4%	7,72 ± 0,50	-4	2,36 ± 0,34	-63
β-sitostérol 10-3%	7,68 ± 0,35	-5	2,34 ± 0,44	-63
β-sitostérol 5x10-3%	7,05 ± 0,58	-13	3,39 ± 1,23	-47
rétinol 10-6% + β-sitostérol 10-4%	7,41 ± 0,23	-8	5,14 ± 2,17	-19
rétinol 10-6% + β-sitostérol 10-3%	6,82 ± 0,44	-16	2,89 ± 0,75	-55
rétinol 10-6% + β-sitostérol 5x10-3%	7,29 ± 0,89	-10	2,98 ± 0,46	-53
rétinol 10-5% + β-sitostérol 10-4%	6,57 ± 0,58	-19	2,56 ± 0,91	-60
rétinol 10-5% + β-sitostérol 10-3%	7,42 ± 0,84	-8	1,65 ± 0,23	-74
rétinol 10-5% + β-sitostérol 5x10-3%	7,59 ± 1,15	-6	2,97 ± 0,42	-53

TABLEAU 4

Produits testés	Nombre de cellules à D2	Activité / témoin à D2 (%)	Nombre de cellules à D5	Activité / témoin à D5 (%)
Témoin	69883 $\pm$ 1772	67698 $\pm$ 2487		
Rétilol 10-6%	70440 $\pm$ 1370	1	66363 $\pm$ 3390	-2
Rétilol 10-5%	70117 $\pm$ 2357	0	69260 $\pm$ 514	2
$\beta$ -sitostérol 10-1%	69763 $\pm$ 2406	0	69137 $\pm$ 1965	2
$\beta$ -sitostérol 10-3%	71430 $\pm$ 903	2	70547 $\pm$ 1982	4
$\beta$ -sitostérol 5x10-3%	76623 $\pm$ 1721	10	72337 $\pm$ 1464	7
rétilol 10-6% + $\beta$ -sitostérol 10-4%	69997 $\pm$ 3979	0	67677 $\pm$ 100	0
rétilol 10-6% + $\beta$ -sitostérol 10-3%	72503 $\pm$ 2006	4	68977 $\pm$ 2428	2
rétilol 10-6% + $\beta$ -sitostérol 5x10-3%	68560 $\pm$ 2923	-2	69647 $\pm$ 848	3
rétilol 10-5% + $\beta$ -sitostérol 10-4%	69473 $\pm$ 3731	-1	66533 $\pm$ 2888	-2
rétilol 10-5% + $\beta$ -sitostérol 10-3%	69443 $\pm$ 992	-1	68847 $\pm$ 650	2
rétilol 10-5% + $\beta$ -sitostérol 5x10-3%	72563 $\pm$ 1227	4	69497 $\pm$ 812	3

Exemple 2 : Composition anti-âge sous forme d'une émulsion  
Huile/Eau.

		%
5	- Glycérine	5,000
	- EDTA disodique	0,200
	- 4-hydroxybenzoate de méthyle	0,200
	- 4-hydroxybenzoate de propyle	0,070
	- 2-phenoxyéthanol	0,730
10	- Eau	q.s.p.
	- Polyacrylamide et C13-14 isoparaffine et laureth-7, tel que commercialisé sous la dénomination "Sepigel 305" par la société SEPPIC	2,000
	- Diméthicone	2,000
15	- Alcool cétéarylque	0,500
	- Cyclométhicone	1,500
	- Palmitate d'isopropyle	2,000
	- BHT	0,100
	- Citrate de tri (C14-C15) alkyle	4,000
20	- Alcool 90°	6,000
	- Polyisobutène hydrogéné	4,000
	- Butylène glycol	2,000
	- Acide stéarique	1,000
	- Hydroxyde de sodium	0,100
25	- Rétinol	0,300
	- $\beta$ -sitostérol	0,500
	Total	100 %

Exemple 3 : Composition anti-âge sous forme d'une émulsionHuile/Eau.

		%
	- Eau	q.s.p.
5	- Carbomer "Carbopol 980" tel que commercialisé par la société Goodrich	0,300
	- Glycérine	5,000
	- PEG 8	2,000
	- EDTA disodique	0,200
10	- Hydroxyde de sodium	0,135
	- Stéarate de glycéryle/Peg 100 stéarate tel que commercialisé sous la dénomination "Alarcel 165" par la société ICI	5,000
	- Octanoate de cétéaryl/ myristate d'isopropyle	3,000
15	tel que commercialisé sous la dénomination "Dub liquide" par la société STEARINERIE DUBOIS	
	- Stéarate de glycéryle	3,000
	- Alcool stéarylque	0,500
	- Alcool cétostéarylque	0,500
20	- Palmitate de cétyle	0,500
	- Talc	0,200
	- BHT	0,100
	- 4-hydroxybenzoate de méthyle	0,160
	- 4-hydroxybenzoate de propyle	0,056
25	- 2-phenoxyéthanol	0,584
	- Benzoate d'alkyle C12-15	4,000
	- Diméthicone	1,000
	- Rétinol	0,092
	- $\beta$ -sitostérol	0,150
30	Total	100 %

Exemple 4 : Composition selon l'invention sous forme d'un gel.

	%
5	- Glycérine
	5,000
	- EDTA disodique
	0,200
	- 4-hydroxybenzoate de méthyle
	0,200
	- 4-hydroxybenzoate de propyle
	0,070
	- 2-phenoxyéthanol
	0,730
10	- Eau
	q.s.p.
	- Polyacrylamide et C13-14 isoparaffine et
	2,000
	laureth-7, tel que commercialisé sous la
	dénomination "Sepigel 305" par la société SEPPIC
	- Diméthicone
	2,000
15	- Alcool céteilarylique
	0,500
	- Cyclométhicone
	1,500
	- Palmitate d'isopropyle
	2,000
	- BHT
	0,100
	- Citrate de tri (C14-15) alkyle
	4,000
20	- Alcool 90°
	6,000
	- Polyisobutène hydrogéné
	4,000
	- Butylène glycol
	2,000
	- Rétinol
	0,300
	- $\beta$ -sitostérol
25	TOTAL
	100 %

Exemple 5 : Composition selon l'invention sous forme d'un lait  
(émulsion eau/huile).

		%
5	- Cyclométhicone	25,000
	- Polyglycéryl-2-Sesquioctostéarate/cire d'abeille/	12,000
	huile minérale/stéarate de magnésium/	
	stéarate d'aluminium, tel que commercialisé sous	
	la dénomination "Hostacerin WO" par la société	
10	HOECHST	
	- Phényl diméthicone	6,000
	- Diméthicone	3,000
	- Myristate d'isopropyle	3,500
	- BHT	0,050
15	- Eau	q.s.p.
	- Benzoate d'alkyle C12-15	3,000
	- 4-hydroxybenzoate de méthyle	0,160
	- 4-hydroxybenzoate de propyle	0,056
	- 2-phenoxyéthanol	0,584
20	- $\beta$ -sitostérol	0,500
	- Disodium EDTA	0,100
	- Rétinol	0,040
	<b>TOTAL</b>	<b>100%</b>

REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient une association d'au moins un rétinoïde, choisi parmi le rétinol, les 5 esters de ce dernier et les rétinaldéhydes, avec au moins une phytohormone choisie dans le groupe constitué par les phytostérols et les dérivés éthoxylés de ces derniers, les triterpènes pentacycliques, les isoflavones, les isoflavones glucosides, les coumestanes et les saponosides, et au moins un excipient cosmétiquement acceptable.
- 10 2. Composition cosmétique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rétinoïde est choisi parmi le rétinol et ses esters.
3. Composition cosmétique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la phytohormone est choisie parmi les phytostérols et les dérivés éthoxylés de ces derniers.
- 15 4. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la phytohormone est choisie dans le groupe constitué par le  $\beta$ -sitostérol, l' $\alpha$ -sitostérol, le  $\gamma$ -sitostérol, le  $\beta$ -sitostanol, le stigmastérol, le stigmastanol, le campestérol, le campestanol et les dérivés éthoxylés de ces derniers.
- 20 5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rétinoïde est le rétinol et la phytohormone est le  $\beta$ -sitostérol ou un dérivé éthoxylé de ce dernier.
- 25 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rétinoïde est présent à une concentration comprise entre 0,0001 et 3 % en poids, et en ce que la phytohormone est présente à une concentration comprise entre 0,0001 et 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 30 7. Utilisation d'une association d'au moins un rétinoïde, choisi parmi le rétinol, les esters de ce dernier et les rétinaldéhydes, avec au moins une phytohormone choisie dans le groupe constitué par les phytostérols et les dérivés éthoxylés de ces derniers, les triterpènes

pentacycliques, les isoflavones, les isoflavones glucosides, les coumestanes et les saponosides, pour la préparation d'une composition destinée à augmenter la teneur en composés inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases.

5. 8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que la composition préparée est destinée à améliorer l'élasticité de la peau et/ou à la prévention ou au traitement des modifications de la peau et des phanères liées au vieillissement.

10. 9. Utilisation selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que le rétinoïde est choisi parmi le rétinol et ses esters.

10. 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en ce que la phytohormone est choisie parmi les phytostérols et les dérivés éthoxylés de ces derniers.

15. 11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisée en ce que la phytohormone est choisie dans le groupe constitué par le  $\beta$ -sitostérol, l' $\alpha$ -sitostérol, le  $\gamma$ -sitostérol, le  $\beta$ -sitostanol, le stigmastérol, le stigmastanol, le campestérol, le campestanol, et les dérivés éthoxylés de ces derniers.

20. 12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisée en ce que le rétinoïde est le rétinol et la phytohormone est le  $\beta$ -sitostérol ou un dérivé éthoxylé de ce dernier.

25. 13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, pour la préparation d'une composition dermo-cosmétique destinée à améliorer les propriétés viscoélastiques de la peau et à prévenir ou diminuer la formation des rides.

14. Méthode de traitement cosmétique des modifications liées au vieillissement de la peau et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau et/ou les phanères une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

2782919

REPUBLIQUE FRANCAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREN° d'enregistrement  
nationalétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheFA 563885  
FR 9811080

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 006, no. 227 (C-134), 12 novembre 1982 (1982-11-12) & JP 57 131716 A (HIROSHI SEKIMOTO;OTHERS: 01), 14 aout 1982 (1982-08-14) * abrégé *	1-5,7-14
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 252 (C-194), 9 novembre 1983 (1983-11-09) & JP 58 140008 A (HIROSHI SEKIMOTO;OTHERS: 01), 19 aout 1983 (1983-08-19) * abrégé *	1-5,7-14
X	EP 0 616 799 A (COLLABORATIVE LAB INC) 28 septembre 1994 (1994-09-28) * revendication 1; exemple 2 *	1-4, 6-11,13, 14
X	FR 2 754 713 A (ROC SA) 24 avril 1998 (1998-04-24) * page 4, ligne 31 – page 7, ligne 9 * * page 28 – page 29; exemple 4 * * revendications 1-21 *	1
A	US 5 466 452 A (WHITTLE BRIAN A) 14 novembre 1995 (1995-11-14) * exemple 3; tableau 1 *	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
		A61K
2	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	22 juillet 1999	Stienon, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en association avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui a été publié qu'à cette date de dépôt ou d'après la date postérieure. D : document dépendant L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		